

TUT Rentrée 2020-2021

PHARMACOLOGIE MEDICALE

CIBLES ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

Plan:

3

- introduction

I – les récepteurs

1. Généralités
2. Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
3. Les récepteurs à activité enzymatique
4. Les récepteurs canaux
5. Les récepteurs nucléaires

II - les canaux ioniques

1. Généralités
2. Les canaux voltages dépendants
3. Les canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

III – les enzymes

IV – les systèmes de transport et de recapture

1. Système de transport
2. Système de recapture

V – les acides nucléiques

VI – les autres mécanismes d'action des médicaments

- A) Les mécanismes immunologiques
- B) Les médicaments à mode d'action physico-chimiques
- C) Les cibles portées par des agents infectieux

INTRODUCTION

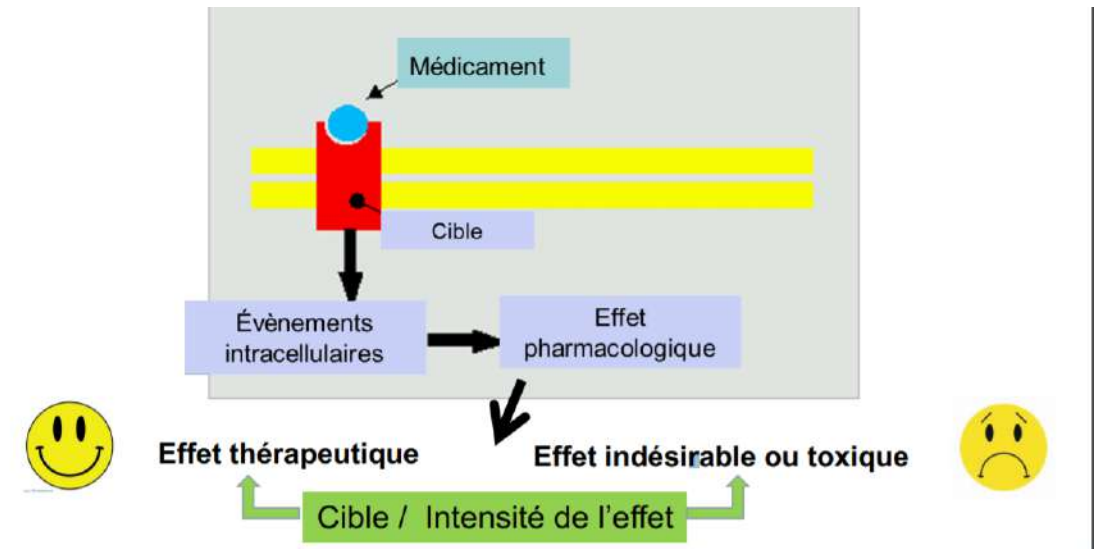
L'effet d'un médicament est lié à deux évènements:

5

- ▶ 1/ L'interaction médicament-cible moléculaire :

liaison du médicament (ligand) sur une macromolécule de l'organisme appelée cible moléculaire, selon le modèle clé-serrure

- ▶ 2 / déclenchement d'évènements cellulaires provoquant l'effet pharmacologique



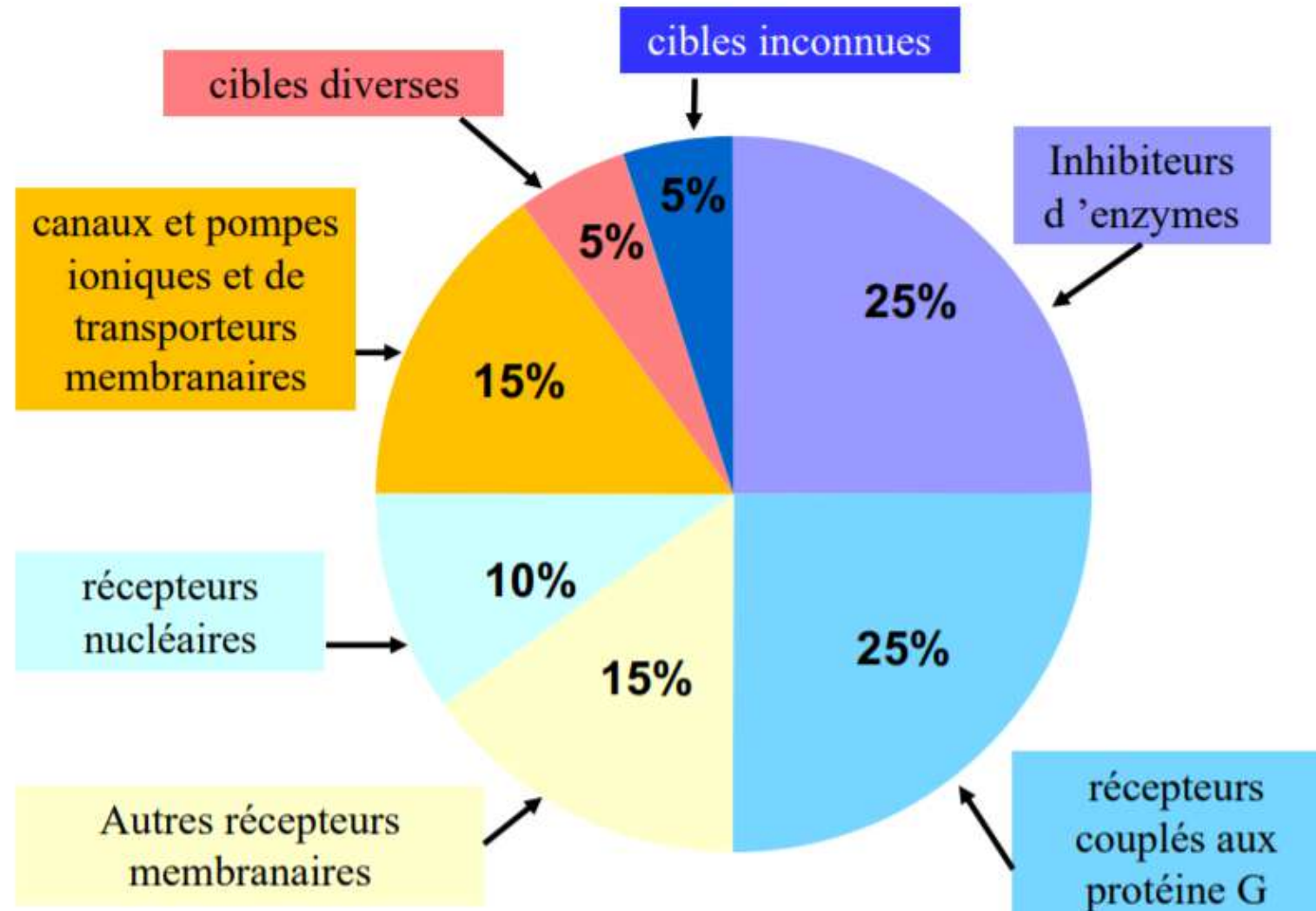
Définitions:

- ▶ En pharmacologie, une cible est définie par l'existence de ligand capable de l'activer ou de l'inhiber
- ▶ Le ligand peut être naturel (=endogène)
- ▶ Le ligand peut être un médicament (=exogène)
- ▶ L'interaction (liaison) ligand-cible induit une modification du fonctionnement cellulaire qui est l'effet pharmacologique
- ▶ La liaison est caractérisée par :
 - ▶ **L'affinité** du ligand pour la cible
 - ▶ **Le réversibilité** de la liaison
 - ▶ **La sélectivité** de la cible

- ▶ On connaît environ 350 cibles
- ▶ 290 sont codées par le génome humain
- ▶ 60 appartiennent aux organismes pathogènes

- ▶ La plupart sont des protéines dont la moitié sont des glycoprotéines de la membranes plasmiques

Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires

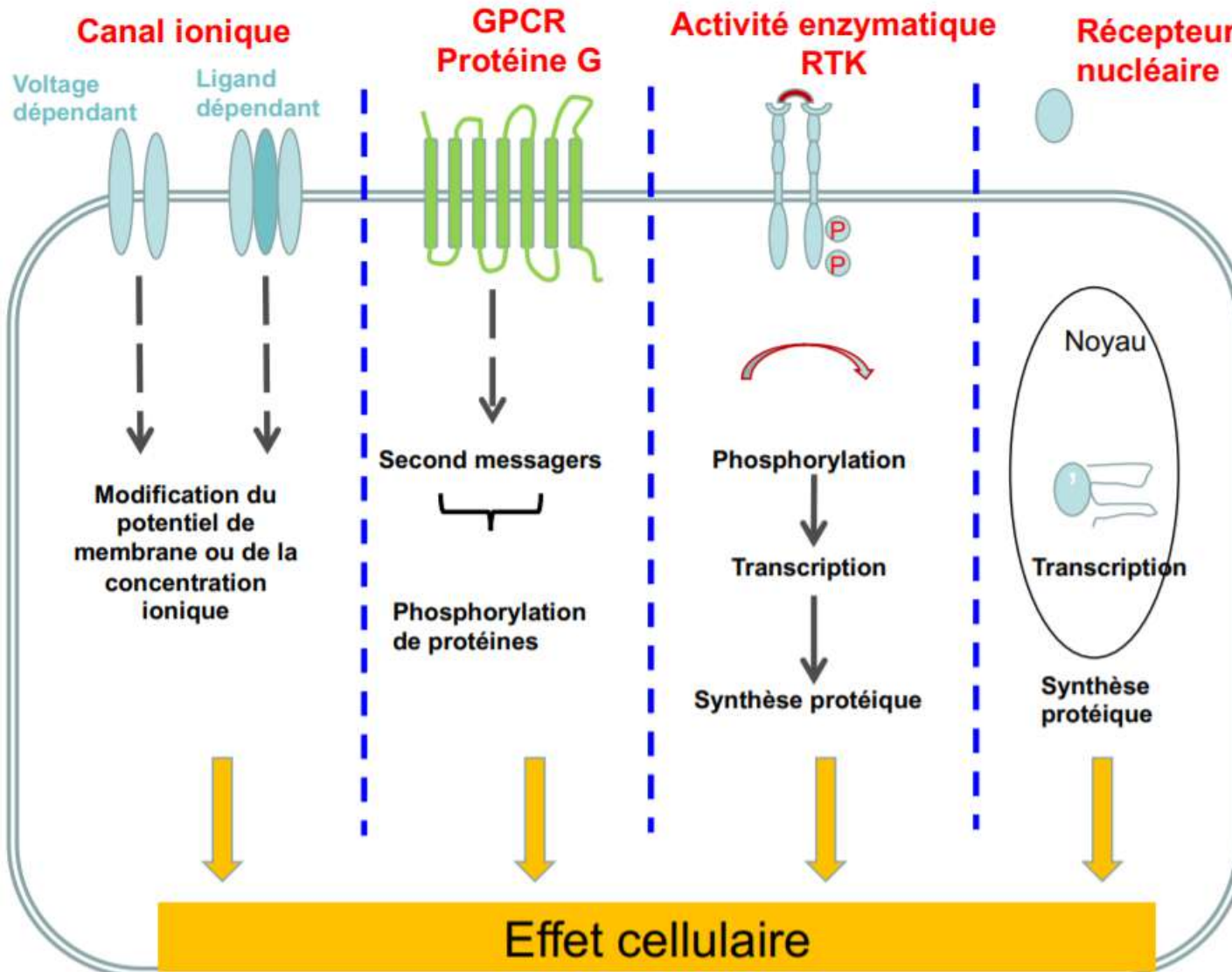


I – les récepteurs

1) généralités

- ▶ - protéines dont la fonction est de lier un ligand spécifique
- ▶ peuvent être membranaires ou intracellulaires (cytosolique, nucléaire), couplés avec des canaux ioniques, des enzymes, ou encore à divers systèmes de transduction intracellulaires
- ▶ Les médicaments (ligands exogènes) peuvent agir sur les récepteurs de 3 manières :
 - ▶ - **Agonistes** du site récepteur en reproduisant l'effet du ligand naturel
 - ▶ - **Antagonistes** du site récepteur en empêchant l'effet du ligand naturel
 - ▶ - **Modulateurs des sites allostériques** (sites différents du site récepteur) pour les récepteurs canaux, limitant ou facilitant l'effet sur le récepteur, cela concerne essentiellement les récepteurs canaux

Principaux récepteurs cibles des médicaments

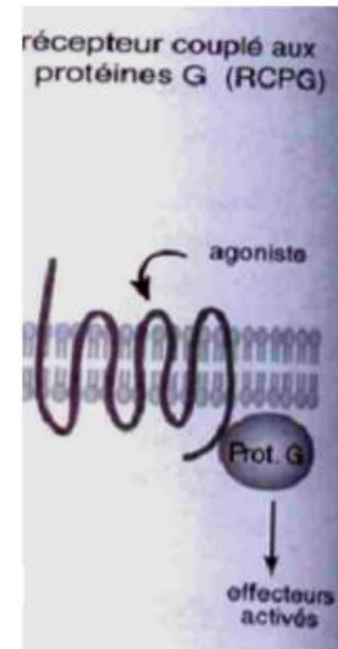
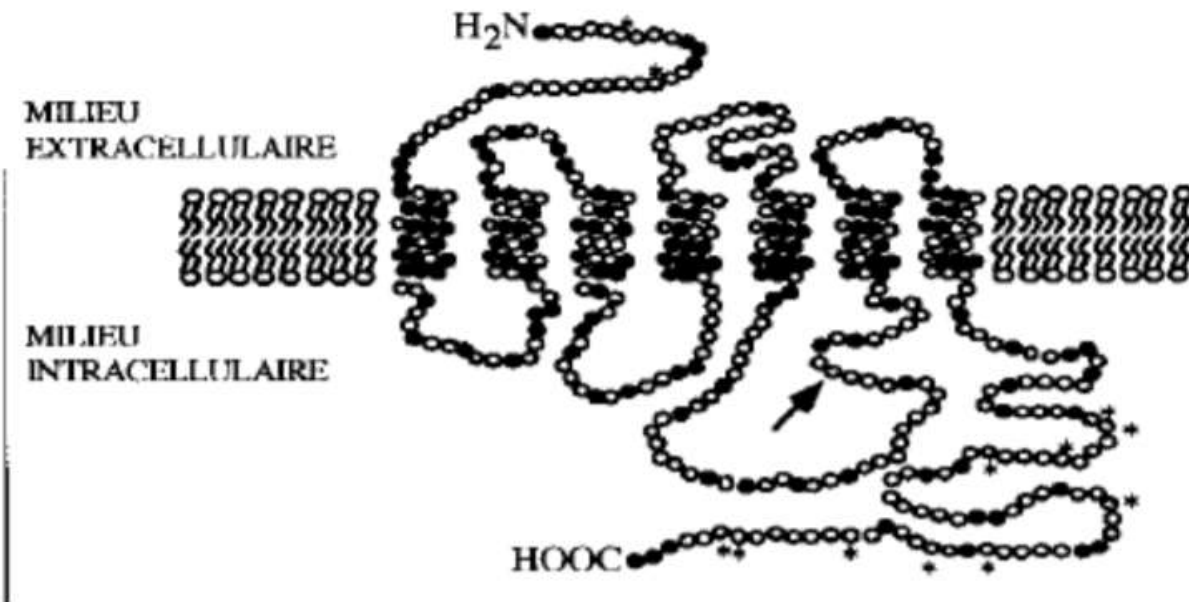


2) Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- ▶ Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR, RCPG) sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires.
- ▶ **C'est la plus grande classe de cibles de médicaments.**
- ▶ Il existe 2 classes de RCPG :
- ▶ Les récepteurs muscariniques : acétylcholine, adrénaline, dopamine, prostaglandines, leucotriènes
- ▶ Les récepteurs nicotiques

- ▶ Quelques exemples de ligands :
- ▶ La morphine un puissant antalgique qui est agoniste des récepteurs opioïdes μ .
- ▶ Le salbutamol agoniste des récepteurs beta-2-adrénergiques localisé dans les bronches et l'utérus il possède un effet bronchodilatateur.
- ▶ L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscarinique de l'acétylcholine, elle est utilisée pour dilater la pupille (mydriase) pour l'examen du fond d'œil.

Récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G



- ▶ L'association du ligand ou d'un médicament possédant une action agoniste, induit un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G située sur la face interne de la membrane plasmique.
- ▶ Un médicament antagoniste bloque le récepteur, il ne se produira pas de changement de conformation du récepteur et la protéine G ne sera pas activée
- ▶ Cette protéine G va à son tour moduler l'activité d'une protéine effectrice (=effecteur final) qui est une enzyme ou un canal ionique
- ▶ Cela va entraîner une augmentation de la concentration de messenger intracellulaire (= second messenger) qui est à l'origine de la réponse cellulaire.
- ▶ Recap:
- ▶ Liaison ligand–RCPG → activation prot G → activation d'une enzyme ou d'un canal ionique → messagers intracellulaires → réponse de la cellule

- ▶ Les différents types de protéines G vont entrainer des réponses complètement différentes, il existe :
- ▶ Plusieurs types de protéines G
- ▶ Plusieurs types d'effecteur final (enzymes, canaux ioniques)
- ▶ Plusieurs types de second messagers (AMPc et diacylglycérol=DAG)
- ▶ Plusieurs sous types de récepteurs et plusieurs localisations dans les tissus
- ▶ **L'adénylate cyclase** est activée par G_s et son second messenger est l'AMPc
- ▶ **La phospholipase C** est activée par G_q et son second messenger est le DAG

3) Les récepteurs à activité enzymatique

16

- ▶ Les récepteurs enzymes sont constitués d'une chaîne protéique de localisation transmembranaire contenant l'activité enzymatique.
- ▶ La liaison du ligand au récepteur va déclencher l'activité enzymatique en modifiant la conformation des protéines intracellulaires, ce qui entraîne l'effet pharmacologique

Il existe différents type de récepteurs:

- ▶ Récepteurs à activité tyrosine kinase :

C'est un mécanisme actif nécessitant de l'ATP pour la phosphorylation des résidus tyrosyls

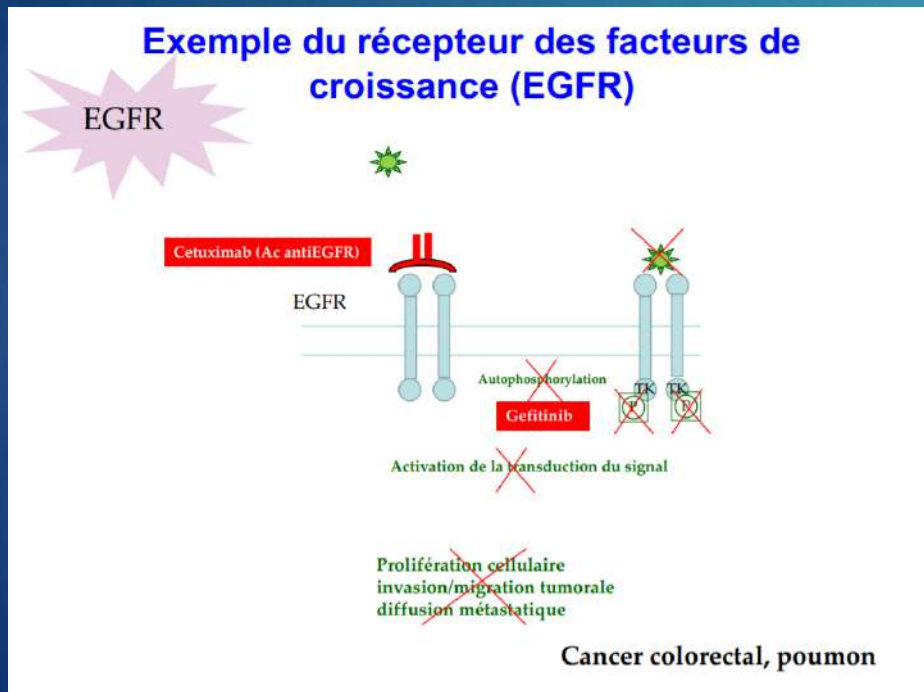
ils sont les cibles de l'insuline, de facteurs de croissance (VEGF, EGF), hormone de croissance, érythropoïétine

- ▶ Ces récepteurs sont la cibles des médicaments de cancérologie(=thérapie ciblées) il existe 2 types de mdcs :

- ▶ Les petites molécules ITK (inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase) elles sont fabriquées par synthèses chimiques (**Gefitinib, Erlotinib** pour le cancer du poumon) elles vont inhiber le domaine de phosphorylation **INTRACELLULAIRE**.

- ▶ Les anticorps Monoclonaux qui bloquent les récepteurs (Cetuximab pour le cancer du côlon) ces médicaments sont dirigés contre les EGFR (le R signifie récepteur), ils vont donc inhiber les récepteurs en agissant en **EXTRACELLULAIRE**.

- ▶ Les récepteurs à activité tyrosine phosphatase (=déphosphoration du tyrosyl)
- ▶ Ils sont plus rares et sont la cible de certains facteurs de croissances.
- ▶ Récepteurs à activité serine/thréonine kinase
- ▶ Liaison ligand-récepteur → phosphorylation de protéines intracellulaires → activation de la transcription → synthèse d'ARNm puis de protéines → croissance cellulaire



4) Les récepteurs canaux

19

- ▶ Les récepteurs canaux sont des récepteurs ayant une structure de canal ionique avec un site de fixation pour un (ou plusieurs) ligand(s) sur leur partie extracellulaire.
- ▶ La liaison du ligand entraîne un transfert d'ion à l'origine de la réponse intra cellulaire.
- ▶ **Cation Na^+ et Ca^{2+} sont des ions $^+$ = excitateur**
- ▶ **Anions Cl^- est un ion $^-$ = inhibiteur**

► Les médicaments **agonistes** qui stimulent les récepteurs canaux :

-L'acétylcholine (récepteur nicotinique)

-Le GABA

-Le glutamate

-La sérotonine

► Les médicaments **antagonistes** qui bloquent les canaux :

-**Les curares** ils sont utilisés pour les anesthésies, ce sont des antagonistes des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, ces récepteurs sont perméables au Na^+ .

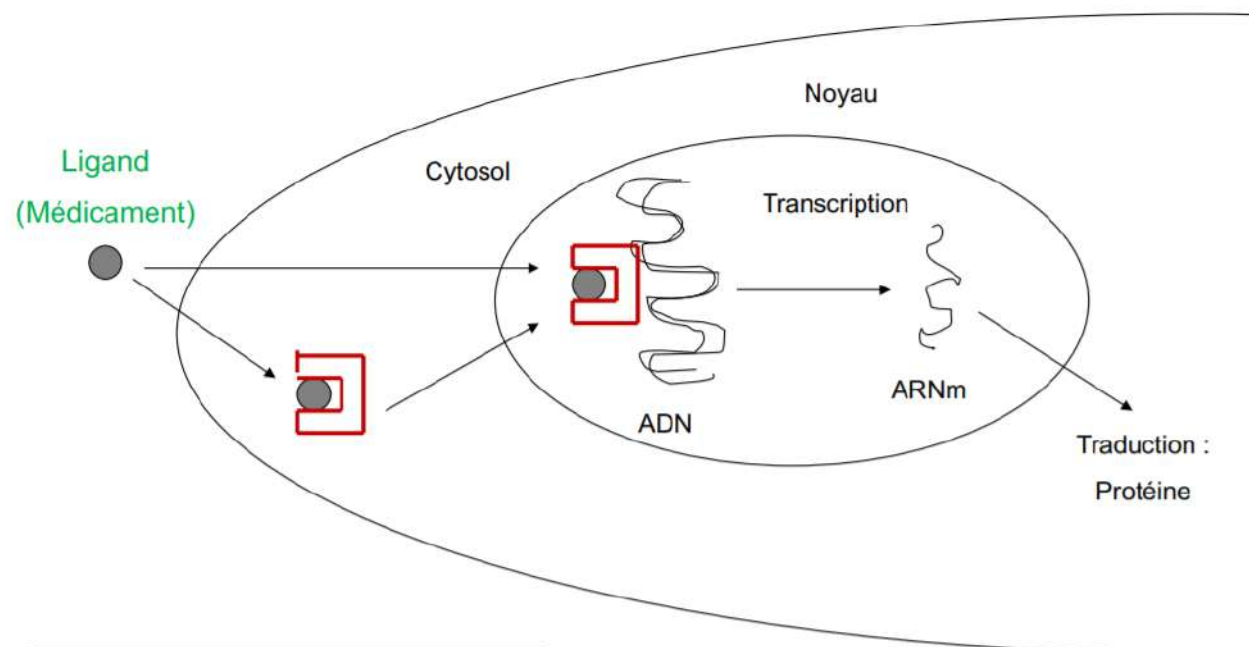
-**Les sétrons** sont des antagonistes des récepteurs canaux de la sérotonine. Ce sont des anti émétiques (contre le vomissement) utilisé en particulier pour la chimiothérapie.

- ▶ Les modulateurs des sites allostériques : le site GABA-A est le récepteur canal de GABA :
- ▶ Les modulateurs exogènes ne se fixent pas sur le site de fixation du médiateurs endogènes, ils vont moduler l'ouverture du canal.
- ▶ Lorsque le nombre de sites allostériques est important, on peut observer une variété importante d'effets pharmacologiques.
- ▶ Le canal activé par la GABA (ligand endogène) est perméable au Cl^- ainsi la fixation du GABA sur le site GABA-A permet un afflux de molécules chargées négativement, cela renforce la polarisation de la cellule et donc l'inhibition de son action.
- ▶ **Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur du SNC.**
- ▶ Exemples de médicaments qui modulent l'activation du récepteur canal :
- ▶ Les benzodiazépines (anxiolytique = aide à dormir)
- ▶ Le Phénobarbital (antiépileptique = anticonvulsivant)
- ▶ Le Zolpidem (hypnotique)

5) Les récepteurs nucléaires

22

- ▶ Ce sont des protéines localisées dans le noyau ou des protéines du cytosol qui migrent vers le noyau.
- ▶ - Le ligand doit être lipophile pour traverser les membranes cellulaires
- ▶ Le complexe ligand-récepteur se fixe sur des séquences spécialisées dans la promotion des gènes. Ils vont moduler l'activation/répression de la transcription de gènes codant pour la synthèse de diverses protéines.



Vit D, vit A
Hormones thyroïdiennes
Hormones sexuelles
Glucocorticoïdes

Glucocorticoïde (cortisone) : maladies
inflammatoires et allergiques
Asthme, maladies auto-immunes

II – les canaux ioniques

1) généralités

- ▶ **Très important : les récepteurs canaux sont DIFFERENTS des canaux ioniques, les récepteurs canaux font partis de la famille des canaux ioniques**
- ▶ Ce sont des protéines de perméabilité membranaires qui permettent le passage sélectif d'ion à travers la membrane cellulaires.
- ▶ Ils jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation du potentiel d'action.

- ▶ Il existe 3 grandes familles de canaux ioniques :
- ▶ **Les récepteurs canaux** : dont l'activité est dépendante d'un ligand fixé en extracellulaire.
- ▶ **Les canaux voltages dépendant** : les ligands vont les activer/inactiver, ils sont dépendant du potentiel de membrane.
- ▶ **Les canaux ioniques sensibles aux variations de concentration en second messagers intracellulaire**

2) Les canaux voltages dépendants

26

- ▶ Ils sont caractérisés par :
- ▶ Leurs sélectivités pour un ion précis
- ▶ Leurs conductances
- ▶ Leurs domaines d'activations (dépolariation fort pour certains faibles pour d'autres)
- ▶ Leurs cinétiques d'inactivations (lente, rapide, transitoire)

► Deux exemples :

1) Les canaux calciques lents (type L) : ils sont la cible des anticalciques, ils sont localisés dans les myocytes vasculaires et cardiaques. Ils bloquent l'entrée de calcium en intracellulaire ce qui va limiter la contraction des vaisseaux et des cardiomyocytes. Donc les anticalciques sont des **vasodilatateurs** et **diminuent la contraction cardiaque**. Ils peuvent être utilisés comme :

-**antihypertenseurs** Nifédipine => vasodilatation

-**Anti-angoreux** contre l'angine de poitrine Vérapamil => vasodilatation

-**antiarythmique** Bepridil

2) Les canaux sodiques : ils sont la cible des anesthésiques locaux et de certains antiépileptiques

3) Les canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

- ▶ **Ils sont principalement perméables aux ions K^+ :** les canaux potassiques ATP-dépendants :
- ▶ Ils sont ouverts à l'état normal mais si l'ATP intracellulaire augmente les canaux se ferment. Cela entraîne une augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule ce qui provoque une dépolarisation membranaire.
- ▶ **Le mécanisme d'action :**
- ▶ Fermeture du canal K^+
- ▶ Entrée de Ca^{2+} dans la cellule
- ▶ Augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas
- ▶ Effet hypoglycémiant
- ▶ Ils sont la cible de mdcs antagonistes le plus souvent des sulfonylurées hypoglycémiant (= sulfamides hypoglycémiant) ils sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Il y a par exemple : le Glibenclamide, le Tolbutamide, ils sont généralement combinés avec la Metformine.